

<https://helda.helsinki.fi>

Vaikea hemolyysi ja munuaisvaurio punasolusiirtojen jälkeen

Hynynen, Pia

2019

Hynynen , P , Sainio , S , Räisänen-Sokolowski , A & Kaartinen , K 2019 , ' Vaikea hemolyysi ja munuaisvaurio punasolusiirtojen jälkeen ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 74 , Nro 40 , Sivut 2231-2234 . < <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2019/SLL402019-2231.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/320119>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

PIA HYNENEN

LL, sisätautien erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen
keskussairaala, nefrologian
klinikka

SUSANNA SAINIO

dosentti, LT, naistentautien,
synnytysten ja perinatologian
erikoislääkäri
SPR Veripalvelu

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI

dosentti, LT
HUSLAB, patologian linja,
elinsiirto- ja munuaispatologia

KATI KAARTINEN

LT, sisätautien ja nefrologian
erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen
keskussairaala, nefrologian
klinikka

Vaikea hemolyysi ja munuaisvaurio punasolusiirtojen jälkeen

Punasolusiirtojen tunnetuin haitta on välitön hemolyyttinen verensiirtoreaktio. Sen oireet alkavat usein jo verensiirron aikana. Viivästyneen reaktion oireet ovat yleensä lievempiä ja jäävät usein kokonaan toteamatta. Kuvaamme potilaan, jolla viivästynyt hemolyyttinen verensiirtoreaktio johti dialyysihoitoja vaatineeseen munuaisvaurioon. Koska oireiden yhteyttä äskettäiseen verensiirtoon ei heti osattu epäillä, diagnoosi viivästyi, aiheutui invasiivisia tutkimuksia ja munuaisten toipuminen vaarantui.

Muuten terve 37-vuotias potilas oli noin 10 vuotta aiemmin saanut vammian, joka oli vaatinut useita leikkaushoitoja. Niiden yhteydessä hän oli saanut punasoluja, eikä ongelmia ollut aiheutunut.

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan syytä selvittäessä tulee ottaa huomioon potilaan äskettäin saamat verensiirrot.

KIRJALLISUUTTA

- 1 SPR Veripalvelu. Veriturvaportti. <https://www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/verensiirrot/veriturvaportti>
- 2 Verensiirtotutkimukset. Kirjassa: Savolainen E-R, Tienhaara A, Koski T, Mahlamäki E, Sainio S, Salmela K, toim. Verensiirto-opas, 1. painos. Kustannus Oy Duodecim 2018:114–7.
- 3 Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. Transfus Med Hemother 2008;35:346–53.
- 4 Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. Blood 2019;133:1821–30.
- 5 Lawicki S, Covin RB, Powers AA. The Kidd (JK) Blood Group System. Transfus Med Rev 2017;31:165–72.
- 6 Ilmakunnas M, Sivula M. Potilaan veren ennakoiva hoito. Duodecim 2019;135:1278–86.

Potilas tuli elektiiviseen polven tekonivelleikkaukseen, jonka yhteydessä hänelle annettiin punasoluvalmisteita. Punasoluja annettiin lisää, kun potilaalle jouduttiin tekemään uusintaleikkaus 3 vrk ensimmäisen leikkauksen jälkeen. Hän sai yhteensä 7 punasoluvalmistetta.

Leikkaustulos oli hyvä, ja potilas voitiin kotiuttaa hyväkuntoisena 5 vrk:n kuluttua uusintaleikkauksesta. Kuudentena vuorokautena hänelle kuitenkin nousi kuume ja ilmaantui ristiselkäsärkyjä. Virtsa värjäytyi punaiseksi, ”punaviinin” väriseksi, ja potilas tuli uudelleen sairaalaan.

Laboratoriotutkimusten tarkemmat tulokset esitetään taulukossa (taulukko 1). Hemoglobiinipitoisuus oli pienentynyt 86 g:aan/l aiemmas- ta 114 g:sta/l, ja kreatiniiniarvo oli kohonnut. Leukosyyttimäärä ja verihiutaleet olivat viitearvoissaan.

Virtsanäytteen kemiallisen seulan tulos oli Hb +++, prot ++ ja virtsan solulaskennassa punasoluja oli 42 (viitearvo < 10) ja valkosoluja 50 (< 10). Bakteereja virtsasta ei löytynyt. CRP-pitoisuus oli suurentunut, 109 mg/l. Leikkaushaava oli siisti.

Kyseessä tulkittiin olevan virtsatieperäinen infektio, olihan potilaalla ollut virtsakatetri ope-

raatioiden aikana. Potilaalle annettiin suonensisäisesti kefuroksiimia, ja hänet kotiutettiin. Mukaan annettiin suun kautta otettava anti-bioottikuuri.

Kuume laski hieman, mutta vointi ei kohen- tunut. Virtsa oli yhä punaista ja ristiselkäkivut- kin vaivasivat. Seuraavana päivänä potilas ha- keutui uudelleen päivystykseen. Hemoglobiini- pitoisuus oli laskenut 70 g:aan/l, ja CRP-pitoi- suus oli suurentunut 173 mg:aan/l.

Myös kreatiniiniarvo oli suurentunut aiem- masta, mikä sopi akuuttiin munuaisten vajaa- toimintaan. Valkosolut ja verihiutaleet olivat edelleen viitearvoissaan. Potilaan oireet ja labo- ratoriotutkimusten tulokset osoittivat hemolyysin: laktaattidehydrogenaasi (LD) oli koholla, 2 405 U/l, haptoglobiini oli mittaamattomissa, mutta suoran Coombsin kokeen tulos oli nega- tiivinen ja bilirubiiniarvo (bil) oli vain hieman koholla, 24 µmol/l.

Veriryhmävasta-aineiden seulontatulokset ol- lut negatiivinen ennen leikkausta. Veren pientä hemoglobiinipitoisuutta suurennettiin veren- siirrolla, jota varten veriryhmävasta-aineiden seulonta uusittiin kahdeksantena päivänä vii- meisimmästä operaatiosta. Tuolloin havaittiin uudet punasoluvasta-aineet anti-Jkb (Kidd) sekä anti-S (MNS).

Hemolyysiä alettiin tutkia laajasti. Veren sive- lyvalmisteen tutkimuksessa ei havaittu diagnos- tisia löydöksiä. Muissa tutkimuksissa ei ollut viitteitä paroksysmaalisesta nokturnaalisesta hemoglobinuriasta, yleisimmistä autoimmuu- nitaudeista, vaskuliiteista, tromboottisesta trombositopenisesta purppurasta, glukoo- si-6-fosfataasin puutteesta eikä komplementtijär- jestelmän häiriöistä.

Lupusantikoagulantti oli positiivinen sekä



TAULUKKO 1.

Laboratoriotutkimusten tulokset

Laboratoriotutkimus (viitearvot)	Leikkausta edeltävät arvot	Kotiutusvaihe 3. vrk operaatiosta	Päivystyspkl 1. käynti 7. vrk operaatiosta	Päivystyspkl 2. käynti 8. vrk operaatiosta	Dialyysin aloitus 11. vrk operaatiosta	Kontrollikäynti 11 viikkoa operaatiosta
Verenkuva						
Leukosyytit (3,4–8,2 E9/l)	5,0	5,5	6,4	4,7	4,3	5,6
Trombosyytit (150–360 E9/l)	277	233	187	141	233	262
Hemoglobiini (117–155 g/l)	117	114	86	70	78	128
Hemolyyssikokeet						
E-Coomb-O (neg)				neg		
P-haptog (0,29–2 g/l)				< 0,1	0,11	0,87
E-fragm %				0,4	0,4	
P-LD (115–235 U/l)				2 405	1 048	
P-bil (< 20 µmol/l)				24	11	
E-retik (0,7–2,3 %)					4	
Munuaiskokeet						
P-Krea (50–90 µmol/l)	81	52	108	383	771	98
Pt-GFR _{ReEPI} (> 89 ml/min/1,73m ²)	82	120	58	13	5	65
Tulehdusarvot						
CRP (< 3 mg/l)	< 3		109	173	63	

E-Coomb-O = suora Coombsin koe, P-haptog = haptoglobiini, E-fragm % = fragmentaatioaste, P-LD = laktatidehydrogenaasi, P-bil = bilirubiini, E-retik = retikulosyytit, Pt-GFR_{ReEPI} = glomerulusuodostusnopeus

seulonta- että varmistustestissä. Hyytymisteki-
joista FVIII oli koholla 362 % (60–160), samoin
fibriinin D-dimeerit plasmasta 2,4 mg/l (< 0,5).
Muutoin hyytymisjärjestelmän poikkeavuuksia
ei havaittu.

Munuaisten vajaatoiminta vaikeutui ja
virtsaneritys heikkeni. Kreatiniinipitoisuus suu-
reni enimmillään 771 µmol:iin/l, ja potilaalle
aloitettiin dialyysihoidot. Erotusdiagnostisesti
epäselvän tilanteen takia otettiin munuaisbiopsia
(kuva 1). Siinä nähtiin akuutti tubulusne-
kroosi mutta ei viitteitä tromboottisesta mikroan-
giopatiasta.

Tässä yhteydessä huomio kiinnittyi 10 vrk
aiemmin päivystyspoliklinikalla otettujen näyt-
teiden punasoluvasta-aineseulonnan tulokseen,
joka oli muuttunut positiiviseksi. Tässä oli he-
molyysin ja siitä aiheutuneen akuutin mu-
nuaisvaurion syy.

Potilasta jouduttiin dialysoimaan neljästi. Vä-
hitellen virtsaneritys kuitenkin parani, ja mu-
nuaisten toiminnan elvyttyä potilas voitiin koti-
uttaa. Polikliinisessä kontrollissa 1,5 kk:n
osastohoitojakson jälkeen kreatiniiniarvo oli lä-

hes normaali, 98 µmol/l. Myöhemmin selviää,
normalisoituuko potilaan munuaistoiminta ko-
konaan.

Vastaisuudessa potilaan tulee saada Jkb
(Kidd) - ja S (MNS) -antigeenien suhteen negatiivisia punasoluvastaimia, vaikka vasta-aineseulontatestit muuttuisivatkin negatiivisiksi. Tieto pysyy laboratorion järjestelmässä. Jos potilas muuttaisi, tieto aiemmasta vasta-aineesta ei kulkisi potilaan mukana automaattisesti.

Pohdinta

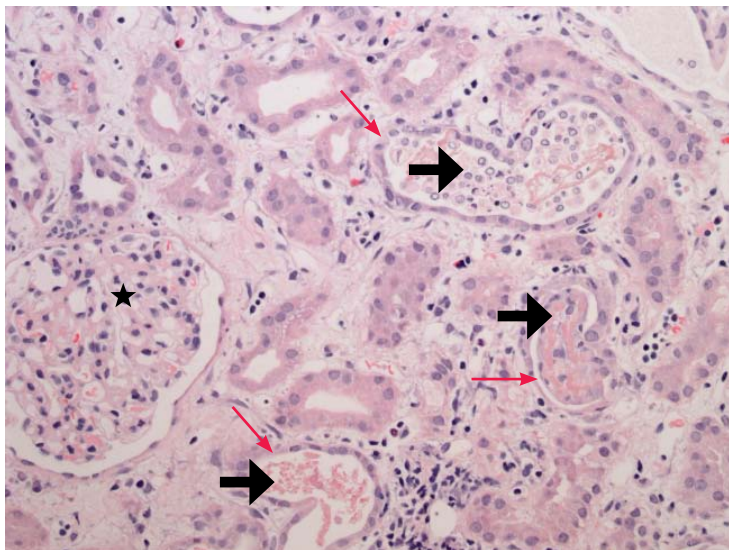
Verensiirrot ovat tavallisia. Vuosittain 50 000
potilasta saa lähes 200 000 punasoluvastaimetta
ja 40 000 potilasta saa trombosyytti- ja jää-
plasmaa.

Jokaiseen verensiirtoon liittyy haittavaikutus-
ten mahdollisuus. Suurin osa verensiirtoreak-
tioista ilmenee jo siirron yhteydessä tai viimeis-
tään 24 tunnissa siirron päättymisestä. Reaktiot
liittyvät tavallisesti yksittäisten verivalmisteiden
siirtoihin, osa siirron toteutukseen tai joskus
harvoin verivalmisteiden laatuun. Ne eivät ole
yleensä ennakoitavissa.

KUVA 1.

Munuaisbiopsia

Biopsiassa näkyy akuuttia tubulusepiteelivauriota (ohut nuoli), jossa epiteeli madaltuu ja hilseilee. Tubulusten sisällä on hajonneita punasoluja ja paikoin jo punasolulieriöitä (paksu nuoli). Munuaiskeräset (tähti) olivat rakenteeltaan normaaleja. HE-värijäys, alkuperäinen suurennos 200-kertainen.



Valtaosa kaikista reaktioista on lieviä kuume- ja allergistyyppisiä reaktioita. Vakaviin, henkeä uhkaaviin tai hoidon pitkittymistä aiheuttaviin haittoihin luetaan hemolyyttisten verensiirto-reaktioiden lisäksi sepsis, anafylaksia, akuutti keuhkovaurio (TRALI) ja verenkierron ylikuormitus (TACO) (1). Esimerkiksi vuonna 2018 Veripalvelulle ilmoitettiin yhteensä 244 haitta-vaikutusreaktiota, joista 13 luokiteltiin vakaviksi.

Viivästyneitä hemolyyttisiä reaktioita ilmoitetaan vuosittain 4–9 tapausta. Todellisista tapauksista tämä lienee vain jäävuoren huippu. Edellinen vakavaksi luokiteltu tapaus ennen omaa potilastamme ilmoitettiin vuonna 2013.

Verensiirtoa edeltävien tutkimusten tarkoitus on varmistaa valmisteen sopivuus potilaalle: ABO- ja RhD-veriryhmä tutkitaan ja huomioidaan aina verivalmisteiden valinnassa, punasoluvasta-aineet seulotaan ja tunnistetaan tarvittaessa (2).

Veriryhmiä tunnetaan kuitenkin satoja. Vasta-aineita itseltä puuttuvaa tekijää kohtaan voi muodostua potilaan joutuessa tekemisiin vieraiden punasolujen kanssa tavallisimmin verensiirtojen tai raskauksien yhteydessä. Periaatteessa jo ensimmäiseen verensiirtoon voi liittyä hemolyttinen reaktio, mutta todennäköisesti suurin osa niistä ei tule koskaan ilmi.

Primääri-immunisaatiossa vasta-aineen tuotanto käynnistyy hitaasti ja mahdollinen hemolyysi tapahtuu vasta 2–4 viikkoa verensiirrosta. Tuolloin suurin osa potilaista on jo kotiutunut, eikä hemoglobiinipitoisuuden vähäinen pieneminen, lievä ikteerisyys tai virtsan vähäinen punerrus kiinnitä huomiota mahdollisissa jälkitarkastuksissakaan.

Punasoluvasta-aineita todetaan 2–7 %:lta sairaalapotilaista, mutta toistuvasti verensiirtoja saavista potilaista huomattavasti useammilta, 25–30 %:lta (3). Aiemmin muodostuneen vasta-aineen pitoisuus voi kuitenkin ajan mittaan pienentyä niin pieneksi, ettei tutkimusten herkkyys riitä sitä paljastamaan (4).

Sekundaarinen immuunivaste herää kuitenkin nopeasti muistisolujen ansiosta. Kun potilas saa uuden verensiirron, vasta-aineiden pitoisuus suurenee 3–7 vuorokaudessa ja voi aiheuttaa kliinisesti merkittävän viivästyneen hemolyysin. Vasta-aineen IgG-alaluokka, pitoisuus ja siirrettyjen punasolujen määrä vaikuttavat siihen, millä mekanismilla ja kuinka paljon siirretyistä punasoluista hajoaa. Vaikeiden viivästyneiden hemolyyttisten reaktioiden synny ovat useimmiten Rh-, Duffy-, Kell- ja Kidd-järjestelmien vasta-aineet. Niiden osuus on yli 80 % Veripalvelussa vuosittain todettavista uusista vasta-aineista.

Jako välittömään ja viivästyneeseen hemolyysiin on kuitenkin keinotekoinen. Oleellisempaa on, kykeneekö vasta-aine aktivoimaan komplementtikaskadin ja aiheuttamaan suonensisäisen hemolyysin. Suonensisäinen hemolyysi käynnistää systeemisen reaktion, jonka komplikaationa voi kehittyä akuutti munuaisvaurio, yleistynyt hyytymishäiriö tai kuolemaan johtava monielinvaurio (3).

Potilaalla todetulla anti-Jkb (Kidd) -vasta-aineella on kyky aiheuttaa nimenomaan suonensisäistä hemolyysiä. Toinen todetuista vasta-aineista, anti-S (MNS) -vasta-aine, ei tätä yleensä tee (5).

Lisäksi potilaan reaktion rajuutta selittää siirrettyjen punasolujen suuri määrä. Lähes 75 %

SIDONNAISUUDET

Pia Hynynen: Matka-, majoitus- tai kokouskulut (Vifor).
Susanna Sainio, Kati Kaartinen: Ei sidonnaisuuksia.
Anne Räisänen-Sokolowski:
Lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Duodecim).

kaikista punasoluvalmisteista Suomessa on Jkb-antigeenin suhteen positiivisia. Tällaisia oli todennäköisesti myös valtaosa potilaan saamasta seitsemästä valmisteesta. Jälkikäteen asiaa ei enää pystytty selvittämään, koska sopivuuskoeletkun jakkeita ei ollut enää tallessa.

Suoran Coombsin kokeen tulos jäi potilaalla epätyypillisesti negatiiviseksi, koska suurin osa Jkb-positiivisista punasoluista oli näytettä otettaessa jo hajonnut. Niiden pinnalle sitoutuneita anti-Jkb-vasta-aineita ei enää pystytty osoittamaan.

Potilaallamme oli tyypilliset intravaskulaarisen hemolyysin oireet: virtsan värjäytyminen punaiseksi, ristiselkäsärky ja kuumeilu. Oireet ilmaantuivat viivästyneelle hemolyytiselle reaktiolle tyypilliseen aikaan: 6 vrk viimeisimmästä verensiirrosta.

Diagnoosiin pääsyä sekoittivat ikteerisyyden puuttuminen, suoran Coombsin testin negatiivinen tulos ja vähäiset löydökset veren sivelyvalmisteessa. Muiden laboratoriotutkimusten ja potilaan oireiden perusteella hemolyysi oli kuitenkin selvä. Lopullisen diagnoosin varmistivat munuaisbiopsiassa nähty vapaan hemoglobiinin aiheuttama suora toksinen munuaistiehytävaurio, hiussuonten supistuminen ja sakkaukmat munuaistiehyissä.

Äskettäin leikatun potilaan akuutin munuaisvaurion erotusdiagnoosina tulee muistaa viivästyneen hemolyytisen verensiirtoreaktion mahdollisuus. Potilaan tilaa ei olisi voitu estää – vasta-aineethan eivät näkyneet ennen verensiirtoja tehdyissä tutkimuksissa.

Tarpeettomat verensiirrot tulee pyrkiä minimoimaan Potilaan veren ennakkoiva hoito (patient blood management, PBM) -strategian mukaisesti. PBM:n osa-alueisiin kuuluvat punasolumassan optimointi, verenmenetyksen minimointi ja pidättyvä verensiirtostrategia (6). Jos potilaan verentarve olisi ollut pienempi, olisi hemolyysikin ollut vastaavasti lievempi eikä dialyysijä ehkä olisi tarvittu. Potilaan tilaa olisi voitu lievittää, jos diagnoosiin olisi päästy nopeammin.

Jos on viitteitä punasoluvasta-aineiden aiheuttamasta akuutista hemolysista, potilaille voidaan vaikeissa tapauksissa tehdä tarvittaessa plasmanvaihtoja. Niillä saadaan pienennetyksi vasta-aineen määrää verenkierrasta ja poistetuksi munuaisille haitallisia punasolujen hajoamistuotteita nopeasti. Jos diagnoosiin olisi päästy aiemmin, potilaamme olisi säästynyt myös osalta lisätutkimuksia, munuaisbiopsia mukaan lukien. ●

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi | in english

Severe haemolysis and kidney failure after red blood cell transfusions

PIA HYNYNEN

M.D., Specialist in Internal
Medicine
Division of Nephrology, Helsinki
University Central Hospital

SUSANNA SAINIO

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI
KATI KAARTINEN

Severe haemolysis and kidney failure after red blood cell transfusions

Acute haemolytic transfusion reactions are the most well-known complications of red blood cell transfusions (RBC TX) in contrast to delayed transfusion reactions (DHTR). As the symptoms of DHTRs are often less severe and present only about a week after RBC TX, they may remain totally undiagnosed. We report a case of DHTR complicated by acute kidney injury requiring repeated haemodialysis. The diagnosis was delayed, unnecessary invasive investigations were performed and the recovery of the patient was compromised because the connection to the recent RBC TXs was missed at first.

A 37-year-old Caucasian patient with history of repeated trauma surgery and uncomplicated RBC TXs 10 years ago was admitted to hospital for elective surgery. Her pre-operative red blood cell (RBC) antibody screen was negative, and she received altogether seven RBC units during the operation and the re-operation which was needed 3 days later. She was discharged home after 5 days with a haemoglobin level of 114 g/l. On day 6 she presented to the emergency department with complaints of fever and pain in the lumbar region, and her urine had turned dark red. Her laboratory tests indicated acute kidney failure and haemolysis. Direct antiglobulin testing was negative. Test results for PNH, TTP, G6PDD, disorders of the complement system, vasculitis and common autoimmune diseases were negative; the blood smear was unspecific; FVIII and FDP were elevated but otherwise there were no abnormalities of the coagulation tests; the blood smear was not diagnostic. Due to rapidly progressive kidney failure a renal biopsy was taken and haemodialysis was started. The renal biopsy showed acute tubular necrosis but no signs of thrombotic microangiopathy (TMA). A RBC TX was planned; only then was it seen that the antibody screen, which had been negative 10 days before at the emergency department, now showed anti-Jkb and anti-S antibodies and that these were evidently the cause of the haemolysis and kidney failure.